

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

411

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, Maurice WATRIN

Né le 8 Août 1928, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

195

DIX-SEPT CAS

DE CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

TRAITÉS PAR LA MÉTACORTANDRACINE

Président : M. MOREAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, Maurice WATRIN

Né le 8 Août 1928, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

195

DIX-SEPT CAS

DE CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

TRAITÉS PAR LA MÉTACORTANDRACINE

Président : M. MOREAU, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551513_0051

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUIVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	MÉNÉGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	MOULONGUET
	QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	BARIETY
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU (R.)
	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
	LANTUÉJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)

	MM.
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale .. (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ..	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL	Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) LELORIER ROBEY
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GUYGOU (Ch.)	Ophthalmologie	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) CHRISTOL	Orthopédie	JUDET (R.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADIRO (M.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BRUMPT (L.)
Dermato- syphiligraphie	DUPERRAT (F.)		{ ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.)
Embryologie	TUCHMANN	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Histologie	{ BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> COUJARD		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN		
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY	Pathologie expérimentale	{ MAURICE LOEPER (J.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE	Pathologie médicale	{ BERNARD (J.) BOLDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)		

	MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)
	LAROCHE (Cl.)
	MILLIEZ (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
	BOUVIER
	BRICAIRE
	BRISSAUD
	DEROT
	MALREZ
Pédiatrie	ROYER
	WOLFROMM
Pharmacologie . .	{ JOSEPH (R.)
	{ POLONOVSKI (Cl.)
	{ MOZZICONACCI
	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	{ LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>

	MM.
Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	{ DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	{ GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
Pneumo- phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	{ BARUK
	{ PICHOT
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie . .	DELBARRE
Stomatologie . .	{ CHAPUT (Mme A.)
	{ CERNÉA (P.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE
	{ PERRAULT
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale . . .	{ AMELINE (A.)
	{ HUGUIER (J.)
	{ LÉGER (L.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ ROUX (M.)
	{ RUDLER (J.C.)
Clinique médicale	{ DREYFUS (Gilbert)
	{ HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>

	MM.
Clinique médicale	{ KOURILSKY (R.)
	{ MARCHAL (G.)
Clinique obstétricale . . .	{ ESCALLE (G.)
	{ MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
	{ LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MADAME SCHMITT

A MADAME JEANNE CLÉMENT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale à l'Hôpital Cochin

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. TROCMÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin du Centre Hospitalier de La Rochelle
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR COTANI

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin du Centre Hospitalier de La Rochelle
Croix de Guerre

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. PICHEVIN

Médecin-Chef du Service de Dermato-Vénérologie de l'Hôpital de La Rochelle
Chef du Dispensaire Antivénérien

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. GAY

A MADAME GERMAIN

Pharmacienne du Centre Hospitalier de La Rochelle

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Du fait de la situation favorable de la Charente-Maritime en matière d'alcoolisme, nous avons eu le triste privilège de soigner dans le service de médecine générale du Docteur TROCMÉ, à l'hôpital de La Rochelle, 17 malades atteints de cirrhose alcoolique du foie.

Nous avons employé un médicament qui, le premier dans l'histoire de la thérapeutique de la cirrhose, a donné des résultats satisfaisants dans quelques cas, la métacortandracine (M.C.).

Le but de ce travail est d'exposer la technique du traitement, les effets favorables et défavorables obtenus, et d'en tirer quelques conclusions teintées d'un léger optimisme dans le pronostic immédiat de la maladie.

CHAPITRE II

EXAMENS ET TRAITEMENT

EXAMENS BIOLOGIQUES

Quels examens biologiques, quel traitement effectuons-nous au malade entrant à l'hôpital atteint de cirrhose alcoolique ?

A L'HEURE ACTUELLE, TOUT CIRRHOTIQUE ENTRANT A L'HOPITAL SUBIT UN FAISCEAU D'EXAMENS DESTINÉS A ÉTABLIR LE DEGRÉ DE SON ATTEINTE HÉPATIQUE, LES DIFFÉRENTS TROUBLES MÉTABOLIQUES QU'IL PEUT PRÉSENTER.

1° *Des tests hépatiques*, tout d'abord, comprenant quatre épreuves différentes explorant les fonctions variées du foie en un véritable instantané hépatique : test de Hanger à la céphaline-cholestérol ; thymol-test ; activité pseudo-cholinestérasique du sérum ; taux de prothrombine.

2° *Examen du métabolisme hydro-électrolytique* ; de l'eau, par les courbes de diurèse, de poids, de ponctions ; des électrolytes par le dosage de la natrurie, effectués dans trop peu de cas malheureusement, les travaux récents étudiant cette importante question n'ayant pas été publiés avant l'été 1956.

La kaliémie n'a pu être pratiquée du fait des difficultés techniques.

3° *Le métabolisme des hydrates de carbone* est étudié par la glycémie, par la galactosurie provoquée, par la recherche du sucre dans les urines.

4° *Nous étudions le métabolisme des lipides* par le dosage du cholestérol total, de ses fractions libres et estérifiées, par la lipidémie, par la réaction au Kunkel-phénol.

5° Quant au métabolisme des protides, nous demandons l'électrophorèse, le dosage des albumines totaux, de l'albumine sérique et des globulines.

6° Enfin, hématocrite, viscosité, numération et formule sont fournies dans tous les cas.

TRAITEMENT

LE TRAITEMENT DE CES MALADES EST LE TRAITEMENT CLASSIQUE AUQUEL NOUS AJOUTONS LA M.C.

Donc, régime désodé apportant moins de 500 mg de sodium par vingt-quatre heures, n'entraînant théoriquement aucune rétention hydrique ; de plus, régime hypercalorique, hyperglucidique, hyperprotidique, hypolipidique, composé surtout de viandes grillées, légumes frais, sucre, pain sans sel. À noter que nous avons dû maintes fois compter sur l'indiscipline du malade et de sa famille, source d'écarts alimentaires dont les conséquences eussent pu être des plus graves.

Parallèlement à ce régime, nous employons la technique des *ponctions* fractionnées et très rapprochées, préconisées par CAROLI et PARAFF, faisant ainsi vivre le cirrhotique à ventre plat ; ponctions en général tri-hebdomadaires, tout au moins tant que le besoin s'en fait sentir. Rapidement d'ailleurs, grâce à la corticothérapie, la nécessité de ces ponctions va se faire moins pressante, et nous ponctionnons alors à la demande, tout en évitant les deux écueils principaux des ponctions éloignées : d'une part une tension abdominale excessive, troublant le sommeil, gênant la respiration, provoquant l'anorexie, augmentant l'hypertension portale ; d'autre part, des paracentèses abondantes, dangereuses par un trop brutal mouvement de l'eau et des électrolytes.

En association avec le régime et les ponctions, nous injectons quotidiennement à nos malades *trois sortes de médicaments* :

— Extrait de foie par voie intra-musculaire dont le mécanisme d'action semble, pour la majorité des auteurs, assez mystérieux.

— Vitamine B₁₂ en intra-musculaire qui, d'autre part, renforcerait l'action de la méthionine, et d'autre part qui faciliterait par son rôle anti-anémique, l'érythropoïèse de ces malades, souvent anémiés, susceptibles d'hémorragies digestives latentes.

— Facteur lipotropes enfin, succinyl-méthionine en intra-musculaire, ou intra-veineuse, dont l'appréciation de l'efficacité est pratiquement impossible, tenant en considération le fait que ces malades sont soumis au repos, au régime, au sevrage et aux autres médications.

Dès le début de 1955, nous avons tenté de traiter quelques malades par la Cortisone, dont nous aurons l'occasion de reparler. Mais, dès qu'apparut sur le marché français la Δ -Cortisone, nous l'avons substituée à la Cortisone.

Rappelons brièvement ce qu'est et comment agit cette hormone sur l'organisme.

La Δ -1-Déhydrocortisone ou Prednisone, ou Métacortandracine, est un composé stéroïde, synthétisé par déshydrogénation en positions 1 et 2 de la Cortisone.

Elle a une action anti-inflammatoire.

Elle freine l'hypophyse et la surrénale par élaboration de corticotrophine.

Elle agit sur tous les métabolismes :

— métabolisme hydro-électrolytique, sur l'eau et le sodium, faisant exception à la règle commune aux divers corticostéroïdes d'avoir une activité rétentionnelle sur l'eau et le sodium ; elle ne perturbe pratiquement pas, tout au moins, aux doses moyennes, le métabolisme hydro-électrolytique (AMER, DURRICK, GLUCK) ; donc, tolérance plus large de la restriction sodée, tout au moins en ce qui concerne les doses moyennes ;

— cependant, nous n'en avons pas moins surveillé une intolérance éventuelle par l'étude de la survenue d'œdèmes, d'une brusque augmentation du poids avec ralentissement de la diurèse, l'élévation de la T.A., nous amenant dans de rares cas à abaisser une posologie trop forte.

Vis-à-vis du potassium, la kaliurie, faible au début du traitement, n'implique pas l'adjonction d'un sel de potassium (COSTE et collaborateurs).

Etudiant le métabolisme des hydrates de carbone, certains auteurs auraient constaté une augmentation de la glycémie de base, un accroissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée, une diminution de la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques, la constatation d'une glycosurie.

Vis-à-vis des lipides, si seuls LENTI et ses collaborateurs ont cité une hausse du cholestérol sanguin, tous les auteurs sont d'accord pour remarquer la survenue d'un facies cushingoïde.

Face aux protides, l'accentuation du catabolisme protidique se traduit par un accroissement marqué de l'appétit.

Sur le tube digestif, la M.C. provoquerait une augmentation de la sécrétion stomacale d'acide chlorhydrique, et de pepsine, d'où le principe d'une surveillance gastrique accrue.

Le psychisme, enfin, se modifie et on constate fréquemment de l'euphorie, de l'insomnie, voire des troubles psychiques chez les malades prédisposés.

VOYONS MAINTENANT QUELLE CONDUITE NOUS ADOPTONS EN FACE
DES CIRRHOTIQUES A L'HOPITAL.

Dès le diagnostic posé, nous effectuons tous les tests précités et nous mettons durant une courte période d'une dizaine de jours le malade au régime désodé, qu'il conservera jusqu'à la fin de son séjour. Tous les jours, injections d'extrait hépatique, vitamine B₁₂, facteurs lipotropes.

Après ces huit jours, nouvelle série d'examens ; puis institution du traitement à la M.C. : 12 comprimés par jour dosés à 5 mg, traitement qui sera poursuivi pendant toute la durée de l'hospitalisation. Durant ce traitement hormonal, nous effectuons de nouvelles séries d'examens, centrés surtout sur le métabolisme des protides et des électrolytes, qui nous ont semblé les plus intéressants. A la sortie du malade, enfin, nouveau bilan complet.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Présentons rapidement les observations de ces 17 malades.

OBS. N° 1. — M. P..., Fernand, soixante et un ans, ancien maçon.

Entre le 30 décembre 1956 pour cirrhose atrophique décompensée. Rate non perçue. Pas d'œdèmes.

Tests hépatiques : Mac Lagan 26. Hanger +. Taux de prothrombine 28 %. Activité pseudo-cholinestérasique du sérum 3,10.

Protides : S.A. 26,00. Globulines 24,50. Albumines totales 68,50. Rapport S.A./S.G. = 0,61.

Mise à plat par ponctions tri-hebdomadaires ; diurèse satisfaisante, entre 1 et 2 litres.

30 mg de M.C. en mars 1956. Aucune amélioration ni clinique, ni biologique. Décès le 26 juin 1956.

OBS. N° 2. — M. M... Marcel, trente-six ans.

Entré le 4 mai 1955 pour cirrhose hypertrophique décompensée.

Tests hépatiques : M.L. 17. Hanger ++. A.P.C. sérum 3,4. Prothrombine 82 %.

Electrophorèse. Albumine diminuée ; γ -globulines augmentées.

Protides : S.A. 25,9. Globulines 33,6. Albumines totales 39,5. S.A./S.G. = 0,77.

Ponctions tri-hebdomadaires de 1 à 6 litres durant trois mois. Diurèse autour de 1 litre.

Le 10 août 1955, 150, puis 100 mg de Cortisone ; nette diminution de l'ascite ; clocher de diurèse à 3 litres, puis stabilisation à 2 litres. Stabilisation du poids. Intense hématurie le 1^{er} octobre 1955.

20 mg de M.C. n'amènent aucun changement.

A la sortie, six semaines plus tard, pas de modifications des tests hépatiques ; grosse amélioration de l'électrophorèse.

Protides S.A. 46,4. Glob. 26,6. Alb. totaux 73,0. S.A./S.G. = 1,74.

Entre à nouveau pour contrôle le 16 janvier 1956 ; le traitement a été suivi à domicile (15 mg de M.C.). Diurèse autour du litre. Ascite.

L'amélioration protidique persiste. Du 24 février 1956 au 10 avril 1956, légère diminution du nombre des ponctions, pas de modification de la diurèse. Sort le 15 avril 1956.

Entre une seconde fois le 16 août 1956, pour hématémèse et coma. A pris 30 mg de M.C. à domicile. Epreuves protidiques inchangées, très favorables. Ni ascite, ni œdèmes. Sort très amélioré six jours plus tard.

Entre une troisième fois le 22 octobre 1956 pour hématémèse. Poussée ascitique.

Traitement : 60 mg de M.C. ; pas de décharge urinaire nette.

Tests hépatiques toujours perturbés ; électrophorèse normale.

Protides : S.A. 36,8. Glob. 22,7. Alb. totaux 59,5. S.A./S.G. = 1,62.

Ponctions tous les quatre-cinq jours. Décès le 5 janvier 1957.

Donc, nette amélioration par la corticothérapie ; mais le sujet répond de moins en moins bien aux poussées successives, malgré une augmentation de la posologie.

OBS. N° 3. — Mme P..., cinquante-deux ans, laveuse.

Entre le 13 juillet 1955 pour cirrhose hypertrophique décompensée.

Ictère, Œdèmes. Urines rares. Mise à plat.

Tests hépatiques : M.L. 21. Hanger ++. A.p.c. sérum 3,10.

Electrophorée. Albumine diminuée ; γ -globulines augmentées.

Le 16 août 1955, 150 mg de Cortisone. La diurèse est augmentée. L'ascite disparaît.

Le 5 octobre 1956, 30, puis 15 mg de M.C. Amélioration clinique notable.

Regagne son domicile le 25 janvier 1956.

A la sortie :

Tests hépatiques : M.L. 11. Hanger ++++. A.p.s. sérum 4,50. Prothrombine 80 %.

Protides : S.A. 44. Glob. 39. Alb. totaux 83. S.A./S.G. = 1,12.

Contrôle le 2 mai 1956 : l'amélioration persiste.

Revient dans le coma le 15 septembre 1956. Décès vingt-quatre heures plus tard.

OBS. N° 4. — Mme Ch..., quarante-neuf ans.

Entre le 18 novembre 1955 pour cirrhose atrophique décompensée.

Tests hépatiques : M.L. 20. Hanger ++. A.p.c. sérum 2,55. Prothrombine 45 %.

Electrophorèse perturbée.

Protides : S.A. 28,40. Glob. 34,60. Alb. totaux 63,00. S.A./S.G. = 0,82.

30 mg de M.C. ; un mois plus tard, quelques ponctions amorcent la disparition d'une ascite, dont on avait espéré la résorption spontanée.

Diurèse très améliorée.

Sort le 2 février 1956, en bon état clinique, pas d'amélioration biologique.

Entre à nouveau sept mois plus tard ; aurait continué son traitement à domicile ; ascite, anorexie, insomnie ; 60 mg de M.C. provoquent une importante décharge urinaire. L'ascite disparaît. Grosse amélioration clinique, reflétée par les protides (S.A. 32,00. Glob. 30,00. Alb. totaux 62,00. S.A./S.G. = 1,06).

Mais à partir du 15 octobre 1956, intenses hémorragies rectales ; ictère, fièvre. Décès le 18 novembre 1956.

OBS. N° 5. — M. S... Raymond, quarante-trois ans.

Entre le 27 novembre 1955 pour cirrhose atrophique décompensée. Cachexie, subictère, antécédents de bacillose pulmonaire et osseuse.

Tests hépatiques : M.L. 32. Hanger ++. A.p.c. sérum 1,25. Prothrombine 28 %.

Electrophorèse : albumine diminuée ; γ -globulines augmentées.

Protides : S.A. 32,80. Glob. 46,20. Alb. totaux 79. S.A./S.G. = 0,70.

Le 5 décembre 1955, 30, puis 15 mg de M.C. sous couvert d'antibiotiques antituberculeux. Augmentation de la diurèse, mais l'ascite persiste malgré les ponctions.

Fin février, légère amélioration clinique et biologique.

Cette amélioration ne se poursuit pas. Décès le 13 juin 1956.

OBS. N° 6. — Mme R... Madeleine, cinquante ans.

Entre le 21 décembre 1955 pour cirrhose hypertrophique compensée. Hématémèse.

Tests hépatiques : M.L. 22. Hanger ++. A.p.c. sérum 1,80. Prothrombine 42 %.

Electrophorèse : diminution notable de l'albumine ; augmentation des γ -globulines.

Protides : S.A. 26. Globulines 46,50. Alb. totaux 72,50. S.A./S.G. = 0,55.

Trente puis 20 mg de M.C. Diurèse augmentée : amélioration clinique. Quitte le service quinze jours plus tard.

Entre à nouveau le 3 octobre 1956, n'ayant pas suivi son traitement à domicile. Poussée œdémato-ascitique. On fait un bilan complet.

Perturbation massive des tests hépatiques, des protides (S.A. 20,40. Glob. 49,60. Alb. totaux 70,00. S.A./S.G. = 0,41).

Les lipides montrent : cholestérol total 1,00. Cholestérol estérifié 0,62. Cholestérol libre 0,38. Chol. libre/chol. estérifié = 62 %. Lipides totaux 6,42. Kunkel-phénol : 46.

Enfin, perturbation de la galactosurie provoquée.

Après ce bilan, 60 mg de M.C. le 13 octobre 1956. Décharge urinaire intense de 0,500 à 3 litres. Décharge natrurique. Baisse de poids. Assèchement de l'ascite. Amélioration des tests protidiques (A.S. 33,60. Glob. 37,90. Alb. totaux 71,50. S.A./S.G. = 0,88).

Sort améliorée cliniquement et biologiquement le 30 novembre 1956.

OBS. N° 7. — Mme L..., soixante ans.

Entrée le 25 mars 1956 pour cirrhose décompensée. Ictère.

Test hépatiques : M.L. 13. Hanger + + +. A.p.c. sérum 1,80. Prothrombine 31 %.

Electrophorèse perturbée. Protides (S.A. 30,80. Glob. 44,70. Alb. totaux 75,50. S.A./S.G. = 0,68).

Mis à 30 mg de M.C. Augmentation légère de la diurèse. Diminution de l'ascite. Après un mois de traitement, amélioration des tests hépatiques (Mac Lagan 45. Hanger + +. A.p.c. sérum 2,25. Prothrombine 50 %).

OBS. N° 8. — Mme Gr..., trente-sept ans.

Entre le 16 mai 1956 pour cirrhose hypertrophique décompensée. Episode déliant. Oligurie.

Tests hépatiques : M.L. 11. Hanger + + +. A.p.c. sérum 2,24. Prothrombine 41 %.

Electrophorèse : albumine diminuée ; γ -globulines augmentées. Protides : S.A. 27,60. Glob. 44,40. Alb. totaux 72. S.A./S.G. = 0,62.

Quinze jours plus tard, 30, puis 60 mg de M.C., dose qui sera poursuivie jusqu'à la fin de séjour. Amélioration clinique remarquable, excellent appétit. Débâcle urinaire à 3, 4 litres. Amélioration du poids.

Après trois mois de traitement, amélioration considérable du métabolisme des protides : électrophorèse normale. Protides : S.A. 45,20. Glob. 22,80. Alb. totales 68. S.A./S.G. = 1,98.

Sort le 1^{er} septembre 1956.

OBS. N° 9. — Mme R..., vingt-six ans.

Entre le 29 avril 1956 pour cirrhose hypertrophique compensée. Hématémèse. Ecchymose. Ictère. Trémulation. Spécificité.

Tests hépatiques : M.L. 35. Hanger +. A.p.c. sérum 4,65. Prothrombine 62 %.

Electrophorèse : albumine diminuée ; γ -globulines augmentées.

Protides : S.A. 40,00. Glob. 40,50. Alb. totaux 80,50. S.A./S.G. = 0,98.

Le 4 juin 1956, 30 mg de M.C. Un mois plus tard, amélioration clinique nette. Intense décharge urinaire. Amélioration du poids. Biologiquement, amélioration de l'électrophorèse. Protides : S.A. 40,00. Glob. 44,00. Alb. totaux 84,00. S.A./S.G. = 0,90.

Sort très améliorée.

Entre une seconde fois le 25 novembre 1956 pour hématémèse. N'a pas pris de M.C. à domicile. L'électrophorèse est normale ; les protides très améliorés (S.A. 45,60. Glob. 36,40. Alb. totaux 81,00. S.A./S.G. = 1,25).

Sort le 6 décembre 1956.

OBS. N° 10. — M. R... Henri, cinquante-cinq ans, manoeuvre.

Entre le 2 juin 1956 pour cirrhose hypertrophique décompensée. Anasarque.

Bonne diurèse. Tests hépatiques : M.L. 28. Hanger ++. A.p.c. sérum 1,20. Prothrombine 39 %.

Electrophorèse : diminution notable de l'albumine, augmentation notable des γ -globulines. Protides (S.A. 29,60. Glob. 46,90. Alb. totaux 76,5. S.A./S.G. = 0,63).

Le 13 juillet 1956, 60 mg de M.C. : clocher diurétique ; reprise de l'appétit ; disparition de l'ascite.

Sort sur sa demande le 3 septembre 1956.

Revient cinq jours plus tard, après écarts de régime, de traitement, reprise de l'intempérance.

Remis à 60 mg de M.C. Aucune amélioration. Nouvelle poussée ascitique.

Sort sur sa demande le 7 décembre 1956.

OBS. N° 11. — Mme J... Francine, cinquante-huit ans.

Entre le 28 juin 1956 pour cirrhose hypertrophique compensée.

Tests hépatiques : M.L. 9. Hanger ++. A.p.c. sérum 2,40. Prothrombine 55 %.

Electrophorèse : albumine diminuée ; γ -globulines augmentées.

Protides : S.A. 31,60. Glob. 36,90. Alb. totaux 68,50. S.A./S.G. = 0,85.

Le 23 juillet 1956, 30 mg de M.C. : légère décharge diurétique ; amélioration de l'état général et des tests biologiques, puisqu'un mois plus tard :

Tests hépatiques : M.L. 4. Hanger —. A.p.c. sérum 4,60. Prothrombine 70 %.

Electrophorèse normale.

Protides : S.A. 45,20. Glob. 33,8. Alb. totaux 79. S.A./S.G. = 1,33.

Sort sur sa demande fin août 1956.

OBS. N° 12. — M. P... Arthur, soixante-douze ans.

Entré le 16 juillet 1956 pour cirrhose hypertrophique décompensée. Asystolie. Epanchement pleural droit.

Tests hépatiques : M.L. 17. Hanger ++. A.p.c. sérum 2,45. Prothrombine 38 %.

Electrophorèse : diminution de l'albumine ; augmentation massive des γ -globulines.

Protides : S.A. 40,2. Glob. 35,30. Alb. totaux 75,50. S.A./S.G. = 1,13.

Le 29 juillet 1956, 30 puis 60 mg de M.C. : augmentation de la diurèse ; assèchement de l'ascite ; mais persistance de l'épanchement pleural. Aucune modification des tests biologiques.

OBS. N° 13. — M. Q... Marcel, cinquante-six ans, boucher.

Entre le 14 août 1956 pour cirrhose atrophique décompensée. Hématémèse. Anorexie. Rapidement l'ascite apparaît, qu'on va tenter de ne pas ponctionner. Oligurie.

Tests hépatiques : M.L. 11. Hanger ++. A.p.c. sérum 3,10. Prothrombine 45 %.

Electrophorèse : diminution notable de l'albumine ; augmentation des γ -globulines.

Protides : S.A. 31,60. Glob. 43,90. Protides 75,50. S.A./S.G. = 0,71.

Le 28 août 1956, 60 mg de M.C. La diurèse augmente mais l'ascite persiste et le poids augmente.

Quinze jours plus tard, on tente 90 mg de M.C. Pas de clocher diurétique. Par suite d'un écart volontaire du régime de la part du malade, menace d'œdème pulmonaire et œdème cérébral, obligeant à réduire la M.C. à 60 mg.

Le 23 septembre, on se décide à ponctionner l'ascite, mais la diurèse tombe, l'état général décroît. Décès dans le coma hépatique le 10 octobre 1956.

OBS. N° 14. — M. B... Alfred, quarante-huit ans, plombier.

Entre le 19 août 1956 pour cirrhose atrophique décompensée. Ponction.

Tests hépatiques : M.L. 26. Hanger ++. A.p.c. sérum 4,20. Prothrombine 43 %.

Electrophorèse : diminution notable de l'albumine. Augmentation des γ -globulines.

Protides : S.A. 36,4. Glob. 49,10. Alb. totaux 85,5. S.A./S.G. = 0,74.

Mis le 31 août 1956 à 60 mg. de M.C. : amélioration clinique considérable ; décharge urinaire de 0,500 à 2 litres. Assèchement de l'ascite. Disparition des œdèmes, chute de poids, reprise de l'appétit. Sort moins de un mois après le début du traitement, guéri cliniquement.

L'amélioration se poursuit en décembre 1956.

OBS. N° 15. — M. M... René, quarante-cinq ans, mécanicien S.N.C.F.

Entre le 29 août 1956 pour cirrhose hypertrophique compensée. Hématémèse.

Tests hépatiques : M.L. 17. Hanger ++. A.p.c. sérum 2,65. Prothrombine 28 %.

Electrophorèse : albumine diminuée ; γ -globulines augmentées.

Protides : S.A. 32,80. Glob. 37,70. Alb. totaux 70,50. S.A./S.G. = 0,87.

Par ailleurs, tests lipidiques perturbés : cholestérol total 1,40 ; chol. estérifié 0,85 ; chol. estérifié/chol. total = 0,60 ; lipides totaux 2,56 ; Kunkel-phénol 19. Glycémie normale.

Avant tout traitement hormonal, se déclenche sous nos yeux un diabète découvert la veille de la mise en œuvre du traitement hormonal, semblant avoir débuté un mois plus tôt, mais dont le diagnostic ne sera fait qu'une fois la corticothérapie débutée, ceci du fait d'un retard dans les examens de laboratoire.

Donc, le 3 octobre 1956, 60 mg de M.C. : clocher urinaire à 5 litres. Elimination massive de Na urinaire. Le diabète devient plus intense, mais reste compensé. Un mois plus tard, amélioration des tests biologiques, mais cette amélioration ne persiste pas lorsqu'on diminue progressivement le traitement hormonal.

Sort après deux mois de traitement, stabilisation clinique, pas d'amélioration biologique nette.

OBS. N° 16. — M. H... Joseph, soixante-sept ans, ancien marin.

Entre le 11 septembre 1956 pour cirrhose atrophique décompensée. Ponction.

Tests hépatiques : M.L. 19. Hanger +. A.p.c. sérum 2,25. Prothrombine 70 %.

Electrophorèse : diminution notable de l'albumine ; augmentation notable des γ -globulines.

Protides : S.A. 31,60. Glob. 39,40. Alb. totaux 71,40. S.A./S.G. = 0,80. Glycémie 0,98.

Lipides : cholestérol total 1,30. Cholestérol estérifié 0,75. Chol. libre 0,55. Chol. estérifié/chol. total = 0,57. Lipides totaux 79. Kunkel-phénol 19.

Le 20 septembre 1956, mis à 40 puis 60 mg de M.C. : décharge urinaire ; assèchement de l'ascite ; reprise de l'appétit ; amélioration de l'état général, reflétée par la courbe de poids. Amélioration biologique, mais portant uniquement sur les protides. Electrophorèse : diminution de l'albumine ; augmentation des γ -globulines. Protides : S.A. 36,00. Glob. 33,00. Alb. totales 69,00. S.A./S.G. = 1,09.

Sort très amélioré après six semaines de traitement.

OBS. N° 17. — M. C... Auguste, soixante et un ans, ancien ajusteur.

Entre le 5 octobre 1956 pour cirrhose hypertrophique décompensée. Anorexie.

Tests hépatiques : M.L. 20. Hanger ++. A.p.c. sérum 2,00. Prothrombine 24 %.

Electrophorèse : diminution notable de l'albumine ; augmentation notable des γ -globulines.

Protides : S.A. 26,4. Glob. 41,60. Alb. totaux 78. S.A./S.G. = 0,87. Glycémie 1,00. Lipides : cholestérol total 1,02. Cholestérol estérifié 0,41. Cholestérol libre 0,61. Chol. estérifié/chol. total = 40. Lipides totaux 9,00. Kunkel-phénol 15°.

On tente de ne pas ponctionner l'ascite, espérant une disparition spontanée de celle-ci sous 60 mg de M.C. commencé le 17 octobre. Amélioration partielle de la diurèse, mais retardée, parallèlement à la décharge natrurique, puisque le clocher n'est atteint que quinze jours plus tard. Bien qu'une fonte des œdèmes soit objectivée par la baisse de poids, on doit ponctionner l'ascite le 19 novembre 1956, amorçant ainsi une disparition de celle-ci. Après six semaines de traitement, très légère amélioration biologique, portant sur les protides. Décès en janvier 1957.

CHAPITRE IV

ENSEIGNEMENTS A TIRER DE NOS OBSERVATIONS

Quels enseignements pouvons-nous tirer de ces observations ?

A) LA Δ CORTISONE ET LE CIRRHOTIQUE

On a pu, à la lecture de ces différentes observations, constater que *notre posologie hormonale fut assez variée*. Deux périodes peuvent se schématiser : avant juillet 1956, où nous nous contentions de 30 mg de M.C. ; puis, ayant cru que de plus fortes doses de M.C. modifiaient le métabolisme des protides et provoquaient de plus nettes améliorations cliniques, après juillet 1956, où nous tentons 60 mg, dose à laquelle nous nous sommes maintenus par la suite.

Il va de soi que, toutes les fois que nous fûmes amenés à diminuer cette posologie, la diminution fut progressive, afin d'éviter l'insuffisance surrénale aiguë.

L'excellente tolérance de ces doses massives chez la quasi-totalité des malades ne nous a point incité à revenir à des doses plus modestes. En effet, nous n'eûmes aucun accident grave à déplorer.

Les alcooliques, ou tout au moins les cirrhotiques, nous ont semblé supporter des doses massives de M.C. permettant une comparaison avec la tolérance dont ces sujets font preuve vis-à-vis des doses massives de strychnine.

Sur le plan psychique, l'euphorie caractéristique ne dépasse pas les limites de la normale, et aide à supporter la longue hospitalisation ; l'insomnie fut exceptionnelle, et l'on ne rencontre ni dépression, ni agitation, ni instabilité.

Sur le plan digestif, bien que des travaux récents aient attiré l'attention sur les troubles gastriques, particulièrement fréquents, semble-t-il, avec la Δ Cortisone, nous n'avons eu dans le service ni douleurs gastriques, ni perforations. Comme nous le verrons plus loin, la fré-

quence des hématémèses fut moins importante chez les malades traités que chez les malades non traités.

Deux incidents contemporains du traitement :

— Dans l'observation n° 13, devant la persistance de l'ascite et des œdèmes, malgré 60 mg de M.C., nous passons à 90 mg. Cette dose, qui n'amène pas d'amélioration clinique, est, du fait de l'indocilité diététique du malade, mal tolérée. Six jours plus tard, apparaissent de l'œdème pulmonaire et cérébral, facilement jugulés, mais nous obligeant à revenir à des doses plus modestes.

— L'observation n° 15 est plus curieuse. A l'arrivée de ce malade dans le service, on ne trouve pas de sucre dans les urines. La glycémie est normale.

Avant tout traitement hormonal, la diurèse passe rapidement de 0,750 l à plus de 3 litres. Cette diurèse est mise sur le compte du traitement opothérapique et du régime désodé. En fait, il s'agit d'un diabète authentique comme la preuve en est fournie par la suite. Le diagnostic n'étant pas posé du fait du retard de quelques examens, on commence la corticothérapie : décharge polyurique à 5 litres. On ne note pas d'aggravation du diabète, et surtout aucune ébauche de décompensation, malgré l'absence de thérapeutique et de régime, bien que l'élimination de sucre urinaire soit considérable (près de 80 g par litre) et 1,80 g de glycémie. Ce diabète persiste égal à lui-même après l'interruption du traitement qui a duré six semaines. Nous avons perdu de vue ce malade.

B) AMÉLIORATION DE CERTAINS CIRRHOTIQUES, GRACE A LA CORTICO-THÉRAPIE

1° Cliniquement

L'amélioration fut spectaculaire dans 5 cas (*obs. n°s 3, 6, 8, 14, 16*), notable dans 2 cas (*obs. n°s 9, 11*), donc 7 améliorations sur 17 cas ; mais rechute brutale et décès dans un cas, ramenant, avec un recul de dix-huit mois, le total des cas favorables à 6.

Revoyons rapidement ces 7 observations.

OBS. N° 3. — Soignée du 15 août 1955 au 25 janvier 1956 par hormonothérapie. Assèchement de l'ascite et des œdèmes. Arrêt des ponctions. Reprise de poids non pathologique. Rentre chez elle. Contrôle en mai 1956, l'amélioration se poursuit. Septembre 1956 : entre dans le coma. Décès.

OBS. N° 6. — Grosse amélioration après traitement à 60 mg durant six semaines. Disparition de l'ascite et de l'œdème. Décharge urinaire atteignant 4 litres.

Diminution du poids. Considérable amélioration de l'état général. Rentre chez elle six semaines plus tard.

OBS. N° 8. — Grosse amélioration par traitement massif. Décharge urinaire peu importante par 30 mg de M.C. mais nettement plus forte lorsque l'on passe à 60 mg. Arrêt des ponctions. Reprise de poids non pathologique. Rentre chez elle après trois mois de traitement.

OBS. N° 9. — 30 mg de Δ -Cortisone provoquent une décharge urinaire à 4 litres. Nette amélioration clinique. Rentre chez elle après un mois de corticothérapie. Reviendra par la suite deux fois pour hématémèse, mais l'amélioration clinique se poursuit cependant.

OBS. N° 11. — Amélioration psychique des plus nettes. Très légère décharge polyurique. Sort sur sa demande après un mois de corticothérapie à 30 mg par jour.

OBS. N° 14. — Amélioration spectaculaire par hormonothérapie massive (60 mg). Disparition de l'ascite et des œdèmes; débâcle urinaire; perte de poids de 15 kg. Rentre chez lui après trois semaines de traitement.

OBS. N° 16. — Hormonothérapie massive. Disparition de l'ascite et des œdèmes. Décharge polyurique à 3 litres. Baisse de poids de 12 kg. Rentre chez lui après deux mois de traitement.

En résumé, dans un tiers des cas l'amélioration clinique est des plus nettes et permet au sujet de retrouver une place dans la vie sociale, preuve formelle de l'influence favorable de la corticothérapie dans le traitement de la cirrhose alcoolique du foie.

Essayons d'analyser les différents éléments permettant d'expliquer ces résultats favorables dans nos 17 cas étudiés.

a) *Le traitement à la Δ Cortisone provoque chez le malade une nette amélioration du psychisme*, bien que le cirrhotique ne soit que très rarement conscient de la gravité de son état.

On sait que l'appétit et les possibilités d'alimentation du malade restent un facteur essentiel. L'anorexie globale et marquée est un élément de fâcheux pronostic. Or, sous traitement, l'appétit revient, permettant l'application du régime hypercalorique, hyperglucidique, hyperprotidique et hypolipidique.

b) *Surtout, dans de nombreux cas, nous avons noté une importante décharge urinaire, immédiatement secondaire à l'institution du traitement.*

Elle fut très marquée dans 7 cas (obs. n°s 3, 6, 8, 9, 14, 15, 16); nette dans 5 autres cas (obs. n°s 2, 4, 12, 13, 17).

OBS. N° 2. — Par 150 mg de Cortisone, la diurèse passe de 1 à 3 litres.

- OBS. N° 3. — Par 150 mg de Cortisone, elle passe de 0,250 à 1 litre et s'y maintient.
- OBS. N° 4. — Au premier séjour, par 30 mg de Δ -Cortisone, passe de 0,500 à 1,500 l. Au deuxième séjour, par 60 mg de Δ -Cortisone, passe à nouveau de 0,500 à 1,500 l et s'y maintient.
- OBS. N° 6. — Par 60 mg de Δ -Cortisone, passe de 0,500 à 3 litres et s'y maintient.
- OBS. N° 8. — Alors qu'avec 30 mg de M.C. on n'avait observé qu'un léger clocher de 0,500 à 1 litre, avec 60 mg elle passe de 0,500 à 2 litres.
- OBS. N° 9. — Avec 30 mg de M.C., décharge polyurique de 0,250 à 4 litres ; se maintenant par la suite à 2 litres.
- OBS. N° 12. — Avec 30 mg de M.C., augmentation de la diurèse de 1 à 1,500 l. Par la suite, avec 60 mg de Δ -Cortisone, la diurèse passe à 2 litres.
- OBS. N° 13. — 60 mg de M.C. font passer la diurèse de 0,500 à 2 litres. Le passage à 90 mg ne provoque pas de modification dans la décharge urinaire.
- OBS. N° 14. — Polyurie spectaculaire de 0,500 à 2 litres grâce à 60 mg de Δ -Cortisone.
- OBS. N° 15. — Chez ce diabétique dont le diabète s'est constitué sous nos yeux avant toute corticothérapie, clocher diurétique de 3 à 5 litres grâce à 60 mg de M.C., puis diurèse stable à 3 litres diminuant à 2 litres lorsqu'on diminue la posologie de 60 à 15 mg de Δ -Cortisone.
- OBS. N° 16. — Crise urinaire de 0,500 à 2 litres sous 60 mg de Δ -Cortisone.
- OBS. N° 17. — Légère décharge urinaire de 1,500 à 2,500 l par 60 mg de Δ -Cortisone.

Nous avons noté que cette décharge urinaire fut plus marquée par une posologie importante (60 mg de Δ Cortisone), comme le montrent les *observations n°s 8 et 12*.

— *Le reflet de cette décharge urinaire sous l'influence de la corticothérapie se retrouve dans la disparition de l'ascite et la fonte des œdèmes, témoignant de la diminution du liquide extra-cellulaire.*

Sur nos 17 cirrhoses, 14 étaient décompensées. Dans ces 14 cas, on note 8 améliorations spectaculaires (*obs. n°s 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 16*).

- OBS. N° 2. — Au premier séjour, de mai à novembre 1955, trois ponctions hebdomadaires ramènent en moyenne 3 litres de liquide ; par la suite, 150 mg de Cortisone provoquent la presque totale disparition des ponctions. Au deuxième séjour, de janvier à avril 1956, 15 mg de M.C. ne provoquent pas de diminution dans la fréquence des ponctions, diminution qu'on observe lors du passage à 30 mg. Au troisième séjour, en octobre 1956, pas d'amélioration.

- OBS. N° 3. — Avant le début de la corticothérapie, ponctions tri-hebdomadaires ramenant en moyenne 2 litres de liquide. Dès le début du traitement par 150 mg de Cortisone, en quinze jours assèchement péritonéal total. Baisse de poids de 7 kg.
- OBS. N° 6. — Ascite non ponctionnée à l'entrée. Disparition rapide de celle-ci objectivée par une baisse de poids de 10 kg sous l'influence de 60 mg de M.C.
- OBS. N° 7. — Ponctions tri-hebdomadaires d'environ 2 litres. Assèchement de l'abdomen quinze jours après l'institution de 30 mg de Δ -Cortisone quotidiens. Perd 3 kg.
- OBS. N° 8. — 30 mg de Δ -Cortisone ne provoquent pas l'assèchement liquidien escompté. On passe à 60 mg quotidiens : l'ascite se tarit. Accidentellement, on est amené à réduire les doses, l'ascite reparaît et ce n'est qu'avec une nouvelle augmentation de la thérapeutique qu'on parvient à l'assèchement complet.
- OBS. N° 12. — Assèchement total et définitif de l'ascite chez ce cardiaque cirrhotique par 30 mg de Δ -Cortisone, par contre aucune modification d'une pleurésie récidivante unilatérale, admirablement bien supportée, sur laquelle hormonothérapie et ponctions sont sans effet. Baisse de poids de 11 kg.
- OBS. N° 14. — Assèchement total et définitif de l'ascite, grâce à 60 mg de Δ -Cortisone. Perd 13 kg en quinze jours.
- OBS. N° 16. — Assèchement total et définitif de l'ascite grâce à 60 mg de Δ -Cortisone. Perd 10 kg.

Dans cette suite d'observations, il semble également que l'emploi de fortes doses de Δ Cortisone donne des résultats plus intéressants que la posologie classique (*obs. n°s 6, 8, 14, 16*).

Dans quelques cas, après baisse de poids due à l'élimination liquidienne, on constate une nouvelle reprise pondérale, sans renouvellement du liquide, témoignant de la reprise de l'état général.

- OBS. N° 3. — Passe en cinq mois de 43 à 62 kg, tandis que l'état général s'améliore.
- OBS. N° 6. — Prend 4 kg en un mois, avec bon état général.
- OBS. N° 8. — Augmente de 14 kg en deux mois, avec bon état général.
- OBS. N° 16. — Prend 4 kg en un mois, avec bon état général.

Cette amélioration de poids témoigne d'une reprise de l'appétit et de l'eutrophie de nos malades, sans qu'on puisse incriminer en aucune manière une intolérance à la thérapeutique.

c) *L'interprétation de ces résultats* nous a été fournie par la communication faite au cours de la séance du 16 mars 1956 à la Société des Hôpitaux de Paris, par MM. R. CATTAN et P. VÉRIN, qui envisagent deux observations cliniques et biologiques sur le traitement des cirrhoses ascitiques par la Métacortandracine.

Les auteurs passent tout d'abord en revue les anomalies que présentent les cirrhotiques ascitiques :

α) Le métabolisme du Na dans les cirrhoses ascitiques. L'anomalie fondamentale observée est l'incapacité plus ou moins complète du cirrhotique à éliminer le sodium ingéré dès qu'il dépasse quelques dizaines de m Eq/24 heures. Cette anomalie est bien traduite par la très faible élimination du Na urinaire/24 heures qui dépasse rarement 20 à 30 m Eq pour une alimentation normalement sodée, et qui peut même être pratiquement nulle dans certaines formes très évolutives. Il existe d'ailleurs un parallélisme net entre l'importance du trouble du métabolisme du Na et le renouvellement de l'ascite, comme y ont insisté CACHERA, DARNIS et LUBETZSKI. Ce parallélisme s'explique par la rétention hydrique secondaire à la rétention du sodium, rétention qui est grossièrement égale à 1 litre d'eau pour 140 m Eq/Na.

Pour LUETSCHER et ses collaborateurs, cette atteinte du métabolisme du Na chez le cirrhotique ascitique est due à l'hypersécrétion d'un « sodium retaining factor » identifié à l'aldostérone cortico-surrénalienne, entraînant par l'accroissement de la réabsorption sodique au niveau du tube rénal et par la diminution de l'excrétion sodique salivaire, fécale, sudorale, l'ensemble des anomalies décrites plus haut. Or, un des facteurs certains de la sécrétion d'aldostérone est la déplétion sodique alimentaire ou médicamenteuse.

Si, chez le sujet normal, le retour à l'alimentation sodée fait disparaître l'hypersécrétion d'aldostérone et la rétention sodique qu'elle entraîne, par contre, chez le cirrhotique ascitique, l'ingestion de sodium accroît au contraire la rétention sodée et l'œdème.

Le Na ingéré du cirrhotique gagne l'espace de diffusion, très accru, des liquides extra-cellulaires, et tout particulièrement son secteur extra-vasculaire et l'ascite ; il ne peut accroître sa natrémie et ne joue plus son « régulateur ».

Il paraît donc que l'on peut faire jouer un rôle fondamental à deux facteurs pour expliquer les troubles du métabolisme du Na dans la cirrhose ascitique :

- l'hypersécrétion d'un « facteur retenant le sodium », actuellement identifié comme étant l'aldostérone ;
- l'augmentation considérable de l'espace de diffusion du Na, qui peut rendre compte en particulier du paradoxe : hyponatrémie-stock sodique accru.

Ces deux phénomènes tendent à maintenir autant que possible la pression osmotique extra-cellulaire ; cependant ils ne font qu'entretenir et qu'accroître l'œdème.

Nous verrons plus loin que les succès de la Métacortandracine sont dus à une action sur ces deux facteurs : diminution de l'espace extra-cellulaire, disparition de la rétention sodique.

β) Action de la Métacortandracine. — Les auteurs présentent des cirrhoses ascitiques où on observe une très intense réabsorption tubulaire de Na, qui devrait persister, ce qui n'est pas le cas.

L'action de la Métacortandracine ne semble donc pas se faire par l'intermédiaire du tube rénal.

1° La Δ Cortisone, au niveau du tube, agit essentiellement sur le métabolisme de l'eau et non sur celui du Na.

La diurèse aqueuse précède la diurèse sodique.

A forte dose unique, la diurèse provoquée est uniquement aqueuse, l'élimination du sodium est très faible.

2° Par ailleurs, la filtration glomérulaire ne peut jouer qu'un rôle négligeable dans le très considérable accroissement de l'élimination urinaire de Na.

Pour les auteurs, la Δ Cortisone ne présente pas d'action natrurique, c'est-à-dire pas d'effet direct sur le rein. Ils pensent que la Métacortandracine lève la très forte rétention tubulaire du Na des malades d'une façon indirecte, en diminuant ou en ramenant à la normale l'hypersécrétion de « Na-retaining factor » (aldostérone) par le cortex surrénal.

Un fonctionnement à nouveau normal du cortex surrénal expliquerait bien également la possibilité pour les malades de revenir au régime normalement sodé.

MM. CATTAN et VÉSIN insistent sur la précession de l'élimination aqueuse sur l'élimination sodique. Cette précession doit s'interpréter comme une réduction préalable du volume des liquides extra-cellulaires. Cette réduction, par la variation hydro-électrolytique qu'elle entraîne, leur paraît jouer un rôle fondamental dans le déclenchement de l'élimination sodique.

Lorsqu'une forte natrurie a été constatée (entraînant un bilan négatif, dépassant 100 m Eq/jour), aucun accident d'hyponatrémie n'a été observé ; ce déroulement est différent des événements chez le sujet normal. On peut expliquer ceci par deux phénomènes :

1° La forte natrurie correspond à l'élimination du sodium stocké dans l'œdème, et au retour à la normale du stock sodique anormalement accru, même en cas d'hyponatrémie.

2° La réduction des liquides extra-cellulaires signifie la diminution de l'espace de diffusion du sodium, le sodium ingéré retrouvant son rôle de « régulateur » de l'équilibre hydro-électrolytique.

γ) Comparaison de l'action de la Métacortandracine et du régime désodé strict. Le régime désodé strict, apportant 15 à 20 m Eq par 24 heures, s'accompagne rarement d'une abondante élimination sodique et hydrique. Il est dans la grande majorité des cas difficile d'abandonner le régime désodé strict sans qu'ascite et œdèmes ne réapparaissent.

Pour CATTAN et VÉSIN, grâce au traitement par la Δ -Cortisone, les malades sont à l'abri, jusqu'à un certain point, grâce à leur possibilité d'absorber du sodium, d'une réapparition de l'œdème.

Il s'agit pour eux de la « guérison » d'une anomalie biologique fondamentale.

Dès que nous avons eu connaissance de ces travaux, nous avons recherché si, dans nos cas personnels, nous obtenions des résultats identiques à ceux que signalaient ces auteurs, et notre expérimentation a porté sur 4 cas (*obs. n°s 4, 6, 15, 17*).

OBS. N° 4. — L'étude de l'élimination du sodium chez cette cirrhotique n'a rien montré parce que commencée trop tard. En effet, la malade était soumise au traitement depuis six semaines. Nous ne citons ce cas que pour montrer qu'un mois avant le décès, la natrurie était nulle, n'ayant jamais dépassé 8 mEq.

OBS. N° 6. — Ici, au contraire, nous trouvons une intense élimination urinaire de sodium, débutant deux jours après l'institution d'un traitement de 60 mg de M.C. et parallèle à la flèche diurétique, puisque le sodium passe de 12 mEq avant le traitement à 175 mEq six jours plus tard, tandis que, de même, la diurèse passe de 0,500 à 3 litres.

Par la suite, l'élévation de la natrurie s'est poursuivie, ne descendant pas au-dessous de 50 mEq et montant parfois jusqu'à 167 mEq. La malade, rappelons-le, est rentrée chez elle en bon état clinique.

OBS. N° 15. — Ce cas est intéressant, car la cirrhose, bien qu'à l'extrême limite de la décompensation, ne s'est jamais accompagnée d'œdèmes ni d'ascite. Rappelons que le sujet était par surcroît diabétique depuis peu, lorsque nous avons institué le traitement par 60 mg de Δ -Cortisone.

Parallèlement à l'établissement d'un clocher diurétique à 5 l, mais avec un retard de cinq jours, nous avons observé une décharge natrurique intense, passant de 47 à 197 mEq. La natrurie est, par la suite, revenue à des valeurs plus normales, comprises entre 25 et 100 mEq. Le malade est rentré à son domicile en bon état clinique.

OBS. N° 17. — Cet homme, sous l'influence d'un traitement quotidien de 60 mg de Δ -Cortisone, n'a vu sa natrurie s'élever que très tardivement, puisque

ce n'est que trois semaines après l'institution de la corticothérapie que l'on est passé de 20 mEq à 120 mEq. Parallèlement, la décharge urinaire a été paresseuse.

Fait semblant plus significatif, la natrurie est, par la suite, devenue quasi nulle, tombant à 12, puis à 6 mEq ; de même la diurèse diminuait et l'abondance de liquide péritonéal obligeait à ponctionner une ascite dont nous avions espéré une résorption spontanée. Le décès allait survenir huit semaines plus tard.

En résumé, il semble que cette étude de la natrurie chez les cirrhotiques soit d'un intérêt considérable au point de vue pronostic.

— Dans l'observation n° 6, débâcle liquidienne et sodée rapide et franche, bon pronostic.

— Dans l'observation n° 15, bonne débâcle sodée, bonne diurèse, et surtout pas de décompensation, bon pronostic.

— Dans l'observation n° 4, élimination sodée nulle, décès un mois plus tard.

— Dans l'observation n° 17, élimination sodée et urinaire peu franche, malgré le traitement, retombant misérablement aux alentours de 0 ; mauvais pronostic, confirmé par le décès deux mois plus tard.

Donc, décharge sodique franche et rapide, pronostic favorable.

Décharge sodée retardée, faible, ou nulle, pronostic défavorable.

Nous sommes donc ici en plein accord avec MM. CATTAN et VÉSIN, qui concluent : « La rétention sodique est le facteur capital de l'accumulation hydrique. Si l'élimination d'une grande quantité de Na n'est pas obtenue, il est impossible d'assécher le malade, et même si une élimination nettement accrue d'eau est obtenue, elle ne fait qu'entraîner un déséquilibre entre l'eau et les électrolytes de l'espace extra-cellulaire ; les liquides diminuant alors que le considérable stock sodique n'est pas réduit. Cette hyperosmolarité extra-cellulaire est corrigée homéostatiquement par l'organisme, par un passage d'eau intra-cellulaire dans l'espace extra-cellulaire. Cette déshydratation cellulaire est suivie d'une augmentation, par le malade, de son ingestion hydrique, la soif pouvant devenir considérable ; de toutes façons, le poids du malade continue d'augmenter et l'œdème s'accroît ».

2° Biologiquement

a) Les améliorations biologiques retenues chez ces cirrhotiques sont loin de former un tout aussi homogène ; mais il faut remarquer que ce sont les protides qui ont présenté les modifications les plus intéressantes, sous l'influence de la corticothérapie.

Nous savons le rôle primordial du foie dans la synthèse des protéines du sérum, expliquant leurs modifications profondes dans les cirrhoses.

Le taux normal des fractions protéidiques du sérum est de 45 g par litre environ pour la sérum-albumine ; et de 30 g pour la sérum-globuline, avec un rapport S.A./S.G. égal à 1,50.

Au cours de nos cirrhoses, le taux global de ces deux fractions est, en général, légèrement abaissé, mais on constate surtout une diminution importante de la sérum-albumine, avec élévation de la sérum-globuline, déterminant l'inversion de leur rapport, qui tombe au-dessous de 1 et même à 0,50.

Pour JAYLE et ses collaborateurs, l'altération de la cellule hépatique se traduit par une chute de l'albumine exempte de glucides, et une augmentation de la fraction globulinique pauvre en glucides liés. Les globulines, riches en glucides ou globoglycoïdes, ne sont en général que peu modifiées, alors que le taux des albumines liés aux sucres ou séro-glycoïdes s'élève. Le rapport albumines exemptes de glucides sur globulines totales, abaissé dans les cirrhoses, semble varier parallèlement avec la gravité clinique.

Par ailleurs, l'analyse électrophorétique du sérum des cirrhotiques montre une hypoalbuminémie quasi constante avec inversion du rapport. La modification la plus constante est l'augmentation de la fraction γ -globulinique.

L'hypoalbuminémie ne trouve son explication complète ni dans un apport insuffisant des protides alimentaires, ni dans une déperdition par les ponctions d'ascite. Il faut tenir compte de l'intervention directe du foie, dont la capacité de synthétiser la sérum-albumine se trouve plus ou moins compromise, le taux de cette fraction protéique pouvant se relever avec l'amélioration fonctionnelle du parenchyme hépatique.

L'augmentation des γ -globulines n'est pas facile à interpréter. D'après les derniers travaux, les globulines γ seraient en grande partie synthétisées au niveau de la rate, ainsi les anticorps proviennent donc surtout de cet organe. Mais, dans les cirrhoses, il s'agit de γ -globulines imparfaites dépourvues d'action anticorps, et qui se forment à la suite d'une hyperplasie compensatrice du tissu réticulo-endothélial.

— Chez nos 17 cirrhotiques, l'amélioration nette de l'électrophorèse portant sur l'albumine et sur les γ -globulines se retrouve dans 4 cas (*obs. n^{os} 2, 3, 8, 11*).

Si nous ne cherchons qu'une amélioration partielle de l'électrophorèse, nous nous rendons compte que l'amélioration de l'hypoalbuminémie se retrouve dans 6 cas (*obs. n^{os} 2, 3, 8, 9, 11, 15*) et la diminution des γ -globulines dans 5 cas (*obs. n^{os} 2, 3, 8, 10, 11*).

- OBS. N° 2. — A l'arrivée, en mai 1955, hypoalbuminémie et hyper- γ -globulinémie notables. En août, avec 150 mg de Cortisone, légère amélioration de l'électrophorèse qui ne se normalisera que lorsque le malade recevra 20 mg de Δ -Cortisone. Albumine et γ -globulines resteront normales jusqu'au décès, en janvier 1957.
- OBS. N° 3. — A l'entrée, diminution de l'albumine, augmentation des γ -globulines. Pas d'amélioration au bout de un mois de Cortisone (150 mg); normalisation par traitement prolongé de 15 mg de Δ -Cortisone. Amélioration biologique qui se continuera jusqu'au décès.
- OBS. N° 8. — A l'entrée, diminution notable de l'albumine; augmentation des γ -globulines. Normalisation de l'électrophorèse en six semaines, sous traitement de 60 mg quotidiens de Δ -Cortisone. Se maintiendra à la sortie.
- OBS. N° 11. — Diminution de l'albumine, augmentation des γ -globulines à l'entrée. Après un mois de traitement par 30 mg de Δ -Cortisone, l'électrophorèse est redevenue normale.

Dans 2 autres cas, l'amélioration de l'électrophorèse n'a été que partielle, portant dans un cas sur l'albumine (*obs. n° 9*) et dans un cas sur les γ -globulines (*obs. n° 10*).

C'est toujours en étudiant le métabolisme des protides, mais cette fois, sous leur aspect quantitatif, que nous avons observé des améliorations non négligeables des fractions sérum-albumine et sérum-globuline, et ce par l'influence de la corticothérapie.

Le reflet de ces observations nous est donné par le fait que, dans 5 cas sur 17 (*obs. n°s 2, 3, 6, 8, 11*), nous avons noté une amélioration du rapport sérum-albumine/sérum-globuline, rapport qui, pour JAYLE, varierait parallèlement avec la gravité clinique de la maladie.

- OBS. N° 2. — Entré en mai 1955, avec un rapport à 0,77 (S.A. 25,9, S.G. 33,6). Après un mois de traitement par 150 mg de Cortisone, le rapport passe à 1,03, amélioration qui ne cessera de s'accroître lorsqu'on substituera la M.C. à la Cortisone. Avec un recul de dix-huit mois, le rapport S.A./S.G. atteint 1,62.
- OBS. N° 3. — En septembre 1955, cette malade présente un rapport S.A./S.G. à 0,62 (S.A. 32, S.G. 51). Deux mois plus tard, par un traitement de 30 mg quotidiens de Δ -Cortisone, ce rapport s'élève à 1,22 (S.A. 45, S.G. 37). Amélioration qui se poursuivra jusqu'à un contrôle en mai 1956, ce rapport est encore à 1,14.
- OBS. N° 6. — A l'entrée dans le service, en octobre 1956, rapport S.A./S.G. très bas, à 0,41 (S.A. 20,40, S.G. 49,60). Traitement massif par 60 mg de Δ -Cortisone; vingt jours plus tard, le rapport monte à 0,87 (S.A. 28,00, S.G. 32,00). Mais l'amélioration s'en tiendra là et jamais nous n'obtiendrons un rapport normal.

OBS. N° 8. — En mai 1956, cette malade nous arrive avec un rapport à 0,62 (S.A. 27,60, S.G. 44,40). Deux mois plus tard, après traitement quotidien de 60 mg de Δ -Cortisone, le rapport passe à 1,84 (S.A. 37,60, S.G. 20,40). Amélioration qui se poursuivra puisqu'en août 1956 le rapport est à 1,98.

OBS. N° 11. — Entré en juin 1956 avec un rapport à 0,85 (S.A. 31,60, S.G. 36,90). Après deux mois de traitement par 30 mg de Δ -Cortisone, rapport à 1,33 (S.A. 45,20, S.G. 33,80).

C'est à dessein que nous avons, dans un but de schématisation, scindé l'étude qualitative et quantitative des protides sanguins. Il va de soi que les résultats favorables obtenus dans l'un se reflètent dans l'autre, et ce n'est que dans un cas (*obs. n° 6*) que l'amélioration relative du rapport S.A./S.G. qui est passé de 0,41 à 0,87 ne s'est pas retrouvé sur l'électrophorèse.

Nous avons pensé que cette amélioration des protides sanguins pouvait être considérée comme un élément pronostic de valeur, et comme cette amélioration nous semblait plus sensible sous l'influence de fortes doses de M.C., cela nous a incité à de fortes posologies. Comme nous le montrerons plus loin, il semble que cette idée ne se soit pas révélée exacte avec un certain recul, et à titre d'exemple, nous avons vu les malades des *observations n°s 2 et 3* mourir alors que leurs épreuves protidiques étaient redevenues normales.

b) Nous avons dans 4 cas (*obs. n°s 6, 15, 16, 17*) recherché si les autres métabolismes étaient influencés par la corticothérapie.

Deux épreuves nous ont permis d'étudier le métabolisme des glucides : la glycémie à jeun et l'épreuve de la galactosurie provoquée, caractérisée chez le cirrhotique par une élimination de galactose dans les quatre échantillons.

— Dans un cas (*obs. n° 15*), l'épreuve n'a pu être interprétée du fait de la présence d'un diabète tout récent d'étiologie non médicamenteuse.

— Dans tous les autres cas, aucune modification n'a été notée.

Le métabolisme des lipides a été exploré par l'évaluation du taux sanguin du cholestérol, le rapport de ses deux fractions libre et estérifiée, par le dosage des lipides totaux et par le test du Kunkel-phénol.

Contrairement à quelques auteurs (LENTE et collaborateurs), nous n'avons observé aucune modification, sous l'influence du traitement, en particulier pas de hausse du cholestérol sanguin.

Aucune modification, par ailleurs, n'a été retrouvée dans l'étude de l'hématocrite et de la viscosité.

c) Enfin, pour clore cette étude biologique des cirrhoses traitées par la M.C., nous avons recherché si nous constatons des modifications des tests hépatiques.

Nous pratiquons quatre tests :

— Thymol-test de Mac Lagan, et réaction de Hanger à la céphaline-cholestérol, explorant la floculation du sérum sanguin des cirrhotiques, du fait de la modification des protéines sériques.

— Activité pseudo-cholinestérasique du sérum, étudiant la diminution des trois enzymes : tributyrinase sérique, cholinestérase, novocaïnestérase ; diminution nette dans les cirrhoses du foie.

— Taux de prothrombine, enfin, dont la diminution dans le plasma est fréquente lors des cirrhoses graves.

Les modifications de cet instantané hépatique, sous l'influence de la corticothérapie, ont été quasi inexistantes. Un seul cas en effet a été globalement amélioré (*obs. n° 11*) :

OBS. N° 11. — A l'entrée dans le service, en juin 1956 : Mac Lagan 9 ; Hanger ++ ; activité pseudo-cholinestérasique du sérum 2,4 ; taux de prothrombine 55 %. Un mois plus tard, sans traitement : Mac Lagan 13 ; Hanger + ; A.p.c. sérum 1,60 ; prothrombine 62 %.

Fin août, après un mois de traitement par 30 mg de Δ -Cortisone quotidiens : Mac Lagan 4 ; Hanger normal ; A.p.c. sérum 4,60 ; prothrombine 72 %.

Pour être complet, nous devons citer des améliorations sans valeur, car partielles :

— Mac Lagan, 4 améliorations (*obs. n°s 3, 5, 7, 11*) ;

— Hanger, 1 amélioration (*obs. n° 11*) ;

— Activité pseudo-cholinestérasique du sérum, 1 amélioration (*obs. n° 11*) ;

— Taux de prothrombine :

— 1 amélioration nette (*obs. n° 8*) ;

— 3 améliorations partielles (*obs. n°s 3, 11, 17*).

C) DANS LA MAJORITÉ DES CAS, AUCUNE AMÉLIORATION N'A ÉTÉ NOTÉE

a) *Quelles sont les incidences de la corticothérapie sur ces manques d'amélioration ?*

— 7 décès sur 17 cas traités, voici ce qui nous avons dû déplorer avec un recul de bientôt deux ans (*obs. n°s 1, 2, 3, 4, 5, 13, 17*).

OBS. N° 1. — Cirrhose atrophique traitée par 30 mg quotidiens de M.C. Aucune amélioration : pas de décharge urinaire, pas de diminution de l'ascite. Aggravation progressive des tests biologiques. Décès après trois mois de traitement.

- OBS. N° 2. — Cirrhose hypertrophique, soigné durant dix-huit mois, d'abord par la Cortisone, puis par la M.C. avec des doses croissantes. Hospitalisé quatre fois dans le service, dont les deux dernières fois pour hématomésès importantes, mettant en jeu la vie du malade. Décès par coma hépatique en janvier 1957.
- OBS. N° 3. — Cirrhose hypertrophique ; rentrée chez elle en grande amélioration surtout clinique, mais également biologique. Revient dans le service neuf mois plus tard, dans le coma. Coma profond et calme, sans signes de localisation. Coma hépatique vraisemblable. Décès en trente-six heures, malgré le traitement.
- OBS. N° 4. — Cirrhose atrophique. Un an de traitement à de faibles doses de M.C. Amélioration. Revue au milieu de septembre 1956 : hémorragies digestives très abondantes, ictère, troubles neurologiques. Décès mi-novembre. .
- OBS. N° 5. — Cirrhose atrophique chez un ancien bacillaire traité par corticothérapie sous antibiotiques anti-tuberculeux durant sept mois. Pas d'amélioration clinique, ni urinaire, ni ascitique ; aggravation biologique progressive. Décès en juin 1956.
- OBS. N° 13. — Cirrhose atrophique. Six semaines de corticothérapie intensive 60, puis 90 mg de M.C.) après amélioration passagère, chute de la diurèse, augmentation du liquide extra-cellulaire ; coma hépatique et décès en octobre 1956.
- OBS. N° 17. — Cirrhose hypertrophique. Trois mois de corticothérapie à 60 mg de M.C. Après amélioration passagère, bradypsychie et décès dans le coma en janvier 1957.

Bref, dans ces 7 observations, nous rencontrons :

- 4 cirrhoses atrophiques ; 3 cirrhoses hypertrophiques ;
- 4 décès précédés de coma hépatique ;
- 1 hémorragie digestive progressive ;
- 2 cachexies.

Nous n'avons observé aucun décès brutal, par hématomésè foudroyante, par exemple.

— Ceci nous amène maintenant à étudier le pourcentage d'hémorragies digestives que nous avons observé dans ces 17 cirrhoses, alors qu'elles étaient traitées par la M.C.

Nous en avons observé 3 cas (obs. n°s 2, 4, 9).

- OBS. N° 2. — Pas d'antécédents digestifs, plusieurs hématomésès :
- Le 1^{er} octobre 1955, dix jours après le début du traitement par la Cortisone, avec coma, poussée ascitique régressant par la suite ;
 - Le 18 août 1956, avec coma, sans ascite ;

- Le 16 octobre 1956, n'amenant pas d'hospitalisation ;
- Le 22 octobre 1956, avec coma et poussée ascitique, qui se poursuivra jusqu'au décès.

OBS. N° 4. — Pas d'antécédents gastriques, hémorragies rectales de sang rouge, décelées pour la première fois au début de 1955, alors que le malade n'était pas sous corticothérapie. Pas d'hémorragies rectales durant le traitement hormonal, sauf à la période terminale.

OBS. N° 9. — Pas d'antécédents gastriques, pas d'hématémèses sous corticothérapie. Spécificité. Rentre chez elle très améliorée, ne continue pas le traitement hormonal. Revient pour légère hématémèse en novembre 1956.

Donc, chez 3 sujets, des hémorragies digestives se sont produites, alors que ces malades avaient, à un moment donné de leur maladie, reçu de la Cortisone ; dans le dernier cas, celle-ci était suspendue depuis cinq mois.

Voyons si la fréquence de ces hémorragies a été accentuée ou non par le traitement hormonal.

Six malades (obs. n°s 1, 4, 6, 13, 15, 16) ont saigné avant tout traitement hormonal.

OBS. N° 1. — Fréquentes hémorragies rectales en mars 1954.

OBS. N° 4. — Hémorragies rectales en octobre 1955, récidivant à la phase terminale de la maladie.

OBS. N° 6. — Hématémèses en février 1952, en décembre 1952.

OBS. N° 13. — Hématémèse en août 1956.

OBS. N° 15. — Hématémèse en août 1956.

OBS. N° 16. — Hémorragies rectales en juillet-août 1956.

Aucun de ces 6 malades n'a présenté d'hémorragies digestives sous corticothérapie. Ce fait nous montre qu'il ne semble pas y avoir d'inconvénients à employer la M.C. chez un cirrhotique dont le tube digestif a saigné, étant bien entendu qu'il n'existait aucun passé ulcéreux.

b) Absence d'amélioration vis-à-vis du mouvement de l'eau et des électrolytes.

Diurèse, ascite, natrémie en sont les éléments d'évaluation.

OBS. N° 1. — 30 mg de M.C. Pas de décharge urinaire ; pas d'amélioration ascitique ; décès.

OBS. N° 2. — Premier séjour : mai-novembre 1955. 150 mg de Cortisone, clocher urinaire, diminution de l'ascite. — Deuxième séjour : janvier-avril 1956,

15, puis 30 mg de M.C., légère décharge urinaire, diminution des ponctions. — Troisième séjour : octobre 1956-janvier 1957, 60 mg de M.C., peu d'amélioration, espacement des ponctions. Décès.

OBS. N° 4. — Premier séjour : novembre 1955-janvier 1956 ; 30 mg de M.C. Décharge urinaire, assèchement de l'ascite. — Deuxième séjour : septembre-novembre 1956 ; 60 mg de M.C. Début d'amélioration, puis rechute. Natrurie quasi nulle. Décès.

OBS. N° 5. — 60, puis 30 mg de M.C. : pas de décharge urinaire, pas d'amélioration ascitique.

OBS. N° 7. — 30 mg de M.C. : pas de décharge urinaire, mais diminution de l'ascite. Perdue de vue.

OBS. N° 10. — 60 mg de M.C. : décharge urinaire, diminution des ponctions, mais intempérance du sujet remettant tout en question. Au bout de trois mois de traitement, on voit réapparaître le liquide péritonéal, bien que la diurèse reste bonne.

OBS. N° 12. — 30 mg de M.C. : pas de clocher diurétique, qui n'apparaît qu'avec 60 mg. de M.C. Disparition de l'ascite jusqu'en janvier 1957. Pas d'amélioration de l'épanchement pleural. Etat stationnaire.

OBS. N° 13. — 60 mg de M.C. Après une légère amélioration, un mois après le début du traitement, chute de la diurèse, apparition d'ascite. Décès.

OBS. N° 17. — 60 mg de M.C. Décharge urinaire et sodée retardée. Augmentation de l'ascite. Décès.

Il est difficile de trouver à ces cas défavorables une explication autre que celle qu'ont vue MM. CATTAN et VÉSIN, et il est tentant de penser que ces cas défavorables cliniquement furent dus à l'absence de décharge sodée, comme le prouve la malade de l'observation n° 4 qui, quelques jours avant sa mort, avait une décharge sodée nulle (moins de 10 m Eq).

Cependant dans quelques cas, là où une dose de 15 ou 30 mg de M.C. avait été insuffisante à produire une décharge urinaire, il semble que l'augmentation de la dose de Δ -Cortisone ait pu produire quelques résultats passagèrement favorables (obs. n°s 2, 4, 12). Nous y reviendrons plus loin.

c) Le manque d'amélioration sur le plan biologique s'est retrouvé, nous l'avons vu, sur le plan glucidique et lipidique, mais également dans la majorité des cas portant sur le métabolisme des protides, envisagés brièvement sous leur forme résumée du rapport S.A./S.G.

OBS. N° 1. — Aucune amélioration sous M.C. (30 mg).

OBS. N° 4. — Amélioration imparfaite lors du premier séjour (30 mg). S.A./S.G. = 0,77. Plus importante lors du deuxième séjour (60 mg). S.A./S.G. = 1,06.

OBS. N° 5. — Aucune amélioration sous M.C. (15 mg).

OBS. N° 7. — Aucune amélioration, mais reste hospitalisée peu de temps.

OBS. N° 10. — Amélioration du rapport sous 60 mg de M.C. qui passe de 0,95 à 1,02, mais le malade retombe dans ses habitudes d'intempérance et malgré la poursuite du traitement, on voit le rapport tomber à 0,75.

OBS. N° 11. — Aucune amélioration (60 mg de M.C.).

OBS. N° 13. — Très légère amélioration du rapport S.A./S.G. = — 0,71 à 0,83 avec 60 mg de M.C.

OBS. N° 14. — Aucune amélioration (60 mg).

OBS. N° 15. — Nette amélioration du rapport S.A./S.G. sous traitement intense (60 mg). Cette amélioration disparaît lorsqu'on diminue la M.C. à 15 mg.

Il semble quasi impossible de tirer quelque chose de valable dans ce manque d'amélioration du métabolisme protidique.

Dans 2 cas (*obs. n°s 4 et 15*), nous voyons que le rapport est parallèle à la posologie hormonale, mais sans doute ne s'agit-il là que de coïncidence.

d) Le bilan de ces cas défavorables peut être établi désormais, et avec un recul de dix-huit mois, nous constatons l'absence d'amélioration chez 11 de nos malades sur 17 :

- 7 sujets sont décédés ;
- 2 sont encore en traitement dans le service, mais on n'entrevoit aucune possibilité d'amélioration ;
- 1 malade a été perdu de vue ;
- 1 autre est stabilisé, mais sa cirrhose hypertrophique était compensée.

D) EXISTE-T-IL UN RAPPORT ENTRE L'AMÉLIORATION CLINIQUE ET L'AMÉLIORATION PROTIDIQUE ET, SI OUI, PEUT-ON ATTRIBUER UNE VALEUR A CETTE AMÉLIORATION PROTIDIQUE, EN TANT QU'ÉLÉMENT PRONOSTIQUE ?

Nous résumons dans le tableau ci-après les diverses améliorations présentées par les malades.

Nous voyons, dans ce tableau, que sur 7 améliorations cliniques manifestes, 4 malades seulement ont vu cette amélioration se refléter

sur le métabolisme des protides. Il semble que cette proportion soit insuffisante pour tirer un élément pronostic de l'étude qualitative et quantitative des protides sanguins.

Observ.	Amélioration clinique	Amélioration biologique
2	0	+++
3	+++ (mais décès brutal)	+++
4	0	+
6	+++	++
8	+++	+++
9	++	0
11	++	++
14	+++	0
15	+++	0
16	+++	+

+++ grosse amélioration	+ amélioration légère
++ amélioration notable	0 amélioration nulle

Pour appuyer ces arguments, dans les *observations* n^{os} 2, 3, 4, là où l'amélioration protidique est manifeste, le décès n'en est pas moins survenu dans un temps plus ou moins bref.

Seule une amélioration de l'alimentation, c'est-à-dire une reprise de l'appétit, provoquée par la corticothérapie, semble susceptible d'expliquer l'amélioration des tests protidiques, résumés par l'étude du rapport S.A./S.G.

Une fois encore, nous insistons sur le seul élément pronostique valable au cours du traitement de la cirrhose alcoolique du foie par la M.C., l'étude de l'élimination urinaire du sodium.

E) Y A-T-IL INTÉRÊT A EMPLOYER DES DOSES MASSIVES DE MÉTACORTANDRACINE ?

Certains sujets, soumis à des posologies variables de Δ -Cortisone, ont eu des réactions différentes.

OBS. N^o 4. — Traitée par 30, puis par 60 mg de M.C. lors de deux séjours différents. On note à la seconde hospitalisation une décharge urinaire plus brutale, une amélioration des tests protidiques.

- OBS. N° 6. — Traitée par 30, puis 60 mg de M.C. lors de deux séjours différents. Ici aussi, décharge urinaire et natrurique beaucoup plus importante au deuxième qu'au premier séjour ; chute de poids ; mais la cirrhose, compensée au premier séjour, était décompensée au second. Amélioration du métabolisme des protides.
- OBS. N° 8. — Soignée par 30, puis 60 mg de M.C. L'amélioration, peu marquée au début, avec 30 mg, se précise beaucoup plus nettement avec 60 mg. Diurèse très augmentée, diminution de la fréquence des ponctions, sauf durant une brève période, où on assiste à l'effondrement des tests protidiques et de la diurèse qui redeviennent normaux par la suite, aussitôt que l'on aura donné à la malade une dose de M.C. plus élevée.
- OBS. N° 10. — 60 mg de M.C. d'emblée ; assèchement de l'ascite ; quitte l'hôpital ; reprend durant quatre jours ses habitudes d'intempérance. Mis à 30 mg de M.C. à son entrée ; réapparition de l'ascite.
- OBS. N° 12. — Durant cinq semaines, soigné par 30 mg de M.C. : légère amélioration qui devient beaucoup plus nette lorsqu'on passe le malade à 60 mg de M.C. Cette amélioration est objectivée par une diurèse plus élevée, et surtout par une diminution de poids de 5 kg.
- OBS. N° 16. — Traité durant huit jours par 30 mg de M.C. La baisse de poids qui s'ébauchait se trouve précipitée par le passage à 60 mg de M.C.

Nous voyons donc que, dans ces quelques cas, et tout particulièrement dans l'*observation* n° 8, où les résultats furent transformés à partir du jour où nous avons doublé les doses de M.C., le malade tire plus de profits d'une thérapeutique élevée qu'il supporte d'ailleurs tout aussi bien.

Nous avons traité 6 de nos cirrhoses avec 30 mg de M.C. ; 3 furent améliorées ; les 11 autres furent soignées avec 60 mg ; 4 seulement guérèrent clinique. On pourrait, à première vue, nous objecter que la posologie classique donne donc de meilleurs résultats ; or les choses ne sont pas si simples ; de deux choses l'une, la décharge sodée se fait ou ne se fait pas :

— si elle se fait, il nous a semblé qu'elle était plus intense, plus prolongée, plus rapide avec de fortes posologies hormonales ; nous manquons malheureusement de natruries pour le prouver ;

— si elle ne se fait pas, il semble que l'on puisse cependant noter une amélioration passagère, le malade se trouvant soulagé, prolongé par une forte posologie, ne serait-ce que par l'augmentation de son appétit.

Nous en avons la preuve dans les *observations* n°s 4, 10, 12, où les malades furent, grâce à une forte posologie cortisonienne, délivrés pour un certain temps de la hantise de la ponction.

F) QUEL A ÉTÉ LE TRAITEMENT DU CIRRHOTIQUE AMÉLIORÉ, RENTRÉ A SON DOMICILE ?

Nous n'avons ici que peu d'éléments permettant de répondre à cette question.

Bien que nous ayons demandé à nos 7 cirrhotiques améliorés de revenir dans le service trois mois après leur sortie, pour contrôle, une seule malade a comblé nos vœux ; mais nous avons cependant revu 4 malades hospitalisés pour rechutes (*obs. n^{os} 2, 4, 6, 10*).

À la sortie, nous avons adressé au médecin traitant une lettre lui demandant de continuer la corticothérapie à domicile : celle-ci a tantôt été continuée, tantôt abandonnée.

OBS. N^o 2. — A continué son traitement à domicile, n'a pas repris ses habitudes d'intempérance. Revient par deux fois pour hématomes suivies de poussées ascitiques.

Le traitement semble lui avoir permis de mener une vie normale, surtout, il n'a pas dû subir de ponctions, durant tout le temps où il est resté à son domicile.

OBS. N^o 3. — A suivi son traitement à domicile ; n'aurait pas recommencé à boire. Revue en mai 1956. L'amélioration se poursuit tant sur le plan clinique que biologique.

OBS. N^o 4. — N'aurait pas poursuivi son traitement. Revient dix mois plus tard pour poussée ascitique.

OBS. N^o 6. — N'a pas continué son traitement. Revu en novembre 1956, à l'occasion d'une hématomose, soit cinq mois plus tard. Grosse amélioration protidique.

OBS. N^o 14. — N'est sorti que quatre jours, mais a repris ses habitudes d'intempérance. Rechute très brutale.

À la lecture de ces observations, nous sommes obligés d'admettre que nous n'avons observé aucune différence de comportement chez le malade qui suivait le traitement à domicile scrupuleusement, et chez celui qui ne le suivait pas : les rechutes ou les accidents brutaux n'ont pas été plus nombreux chez les malades indociles.

Mais si la M.C. a été interrompue bien souvent à domicile, les différents médecins traitants ont sagement continué l'opothérapie, la vitaminothérapie et les facteurs lipotropes.

Par ailleurs, « les malades ont récupéré une tolérance sodée qui s'est accrue progressivement jusqu'à permettre une alimentation abondamment sodée, et cette possibilité d'ingérer du sodium les met à l'abri,

jusqu'à un certain point, d'une réapparition de l'œdème », comme en témoignent MM. CATTAN et VÉSIN.

Il ressort de cet ensemble de faits qu'il n'y a pas intérêt à poursuivre la corticothérapie à domicile, mais de frapper vite et fort si besoin est, lors de l'hospitalisation suivante : solution plus satisfaisante pour l'esprit, car l'arrêt de la corticothérapie permet certainement une réadaptation de la fonction cortico-surrénalienne.

CONCLUSION

Nous avons traité, dans le service de médecine générale du Docteur TROCMÉ, à La Rochelle, durant dix-huit mois, 17 cirrhoses alcooliques du foie, par la Métacortandrachine, associée au traitement classique : régime riche et désodé, ponctions fréquentes, hépatothérapie, vitaminothérapie B, facteurs lipotropes.

La plupart de ces malades ont reçu une posologie plus forte que classiquement (60 mg) et qui a été longuement poursuivie ; il nous a semblé obtenir ainsi des résultats plus favorables, et aucun sujet n'a accusé de signes d'intolérance grave.

Nous avons, sur ces 17 cas, observé 7 améliorations cliniques permettant pour un temps la reprise d'une vie sociale active. Cette amélioration clinique s'est caractérisée par une décharge urinaire et sodée immédiatement secondaire au traitement, témoignant d'une élimination liquidienne extra-cellulaire, donc d'un assèchement de l'ascite et d'une disparition des œdèmes.

Nous avons, par ailleurs, remarqué, dans 5 cas, une amélioration du métabolisme protidique, sans qu'il nous soit possible d'établir un rapport de cause à effet dans cette amélioration, et sans que nous puissions, comme nous l'avions cru initialement, tirer de cette amélioration un facteur pronostique.

Nous n'avons retrouvé aucune modification notable du métabolisme des glucides et des lipides, presque aucune amélioration des tests hépatiques, ce qui nous empêche d'affirmer la *restitutio ad integrum*, comme l'avenir des malades cliniquement guéris le prouvera certainement dans un temps plus ou moins long : hypothèse que nous n'avons pu confirmer par des ponctions-biopsies.

Le seul élément pronostique valable nous semble être l'élimination urinaire du sodium que nous n'avons pu étudier que dans trop peu de cas, et nous souscrivons pleinement à la seconde partie de l'exposé

de MM. CATTAN et VÉSIN, communiqué à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, à la séance du 23 mars 1956 :

- Ces auteurs considèrent, après avoir décrit la technique du test à la Métacortandracine, que « l'observation d'une réponse positive, c'est-à-dire de l'action antiopsiurique du stéroïde, a une signification favorable quant à l'évolution proche de la cirrhose ascitique.
- En cas d'épreuve positive, on peut avec une quasi-certitude s'attendre au déclenchement, dès le début du traitement par la M.C., d'une diurèse marquée.
- En cas d'épreuve négative, il est rare d'observer le déclenchement de la diurèse métacortandracinique ; cependant ceci peut être observé, comme dans notre cas n° 17 : le test est négatif, la diurèse se déclenche tardivement entre le cinquième et le huitième jour ; le test si on le pratique alors est positif.
- La conclusion logique de tout cela est que, si un test positif garde toute sa valeur, un test négatif ne saurait faire renoncer à la thérapeutique par la M.C., au moins pendant une dizaine de jours.
- Quant à la signification biologique de cette épreuve, elle est nette : elle traduit la sensibilité du tube rénal à la M.C. en ce qui concerne la diminution de la réabsorption tubulaire de l'eau ; en effet, l'accroissement de la filtration glomérulaire, d'ailleurs discutée, on l'a vu plus haut, n'apparaît qu'après quelques jours du traitement. Or, la réponse tubulaire à notre test est immédiate dans les heures suivant l'administration de la M.C. ».

Peut-être avons nous commis une légère erreur en soumettant nos malades durant un laps de temps trop long à la corticothérapie, bien qu'aucun accident ne nous ait paru imputable à cette thérapeutique ; notre excuse en est la méconnaissance, dans les premiers temps, de l'existence de la décharge natrurique, seul test pronostique valable.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOREAU

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (F.). — Cirrhoses du foie. (*Monographies Médicales et Scientifiques*, septembre 1952, n° 24.)
- CATTAN (P.) et VÉSIN (P.). — Traitement des cirrhoses ascitiques par la Métacortandracine (Δ -Cortisone). (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1956, n°s 9, 10, 11, pp. 317-326.)
- FRAMUSAN (P.) et VÉSIN (P.). — Traitement des ascites cirrhotiques. (*Le Monde Médical*, 66^e année, n° 997.)
- POLONOVSKI. — Pathologie chimique (1952, tome II, pp. 1.188, 1.189, 1.190).

